

XP-002431906

(C) WPI / Thomson

AN - 1991-159959 [22]

AP - JP19890232322 19890907

PR - JP19890232322 19890907

TI - Optical resolution of 3-methylheptanoic acid - using optically active phenyl- alkyl-amine, prod. being useful in prepn. of pharmaceuticals and agrochemicals

IW - OPTICAL RESOLUTION METHYL HEPTANOIC ACID ACTIVE PHENYL ALKYL AMINE
PRODUCT USEFUL PREPARATION PHARMACEUTICAL AGROCHEMICAL

IN - ARAI K; MIYAJI K; OBARA Y; TSURUTA T

PA - (NISC) NISSAN CHEM IND LTD

PN - JP3095138 A 19910419 DW199122

PD - 1991-04-19

IC - C07B57/00; C07C51/48; C07C53/12

DC - B05 C03

AB - Racemic or partially resolved 3-methylheptanoic acid is optically resolved using optical active amine of formula (I) where R1 = H, halogen or methyl; or R1 as divalent radical bonds with two C atoms each other adjacent in benzene ring to which R1 bonds to form benzene ring; R2 = lower alkyl, hydroxymethyl or (II) (R3 = H, Cl or methyl); n = 0 or 1; asterisk denotes optical active centre. 3-Methylheptanoic acid (MHA) of formula (III) is used as intermediates for the synthesis of pharmaceuticals and agrochemicals.

In an example, racemic 3-methylheptanoic acid (MHA) (1.44 g) and (-)-1-phenylethylamine (1.21 g) were added to hexane (5.6 ml) and dissolved at 45 deg.C, resultant mixt. was cooled and stirred in an elapse of four hrs. to 15 deg.C and the mixt. was solidified into sherbet state. The liquor was heated to melt into liq. slurry state, stirred with slow cooling to 0 deg.C to crystallise out. Resultant crystals were filtered, washed with ice-water-cooled hexane (0.5 ml) two times. Obtd. crystals were dried to give colourless crystals (0.74 g) in 53% yield. A part of the crystal were taken out, added into 10% HCl and diethyl ether and resultant mixt. was sepd. and MHA was recovered, optical purity of recovered MHA was determined. The crystals were recrystallised from hexane further four times to give higher than 99% ee of MHA.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-95138

⑤ Int.Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成3年(1991)4月19日
C 07 C 53/126 7457-4H
51/487 7457-4H
// C 07 B 57/00 3 4 6
審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 3-メチルヘプタン酸の光学分割法

⑯ 特 願 平1-232322

⑰ 出 願 平1(1989)9月7日

⑱ 発 明 者 鶴 田 利 彦 千葉県船橋市坪井町722-1 日産化学工業株式会社中央
研究所内

⑲ 発 明 者 新 井 和 孝 千葉県船橋市坪井町722-1 日産化学工業株式会社中央
研究所内

⑳ 発 明 者 小 原 義 夫 千葉県船橋市坪井町722-1 日産化学工業株式会社中央
研究所内

㉑ 発 明 者 宮 地 克 明 千葉県船橋市坪井町722-1 日産化学工業株式会社中央
研究所内

㉒ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

㉓ 代 理 人 弁理士 尊 優 美 外2名

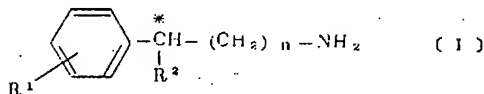
明 細 書

1. 発 明 の 名 称


3-メチルヘプタン酸の光学分割法

2. 特 許 請 求 の 範 囲

一般式(1)



(式中、R²は水素原子、ハロゲン原子若しくはメチル基を表し；またはR¹は2個の基になってR¹が結合しているベンゼン環中の互いに隣接した2個の炭素原子と結合してベンゼン環を形成し；

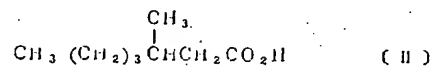
R²は低級アルキル基、ヒドロキシメチル基、又は-CH₂--R³基(R³は水素原子、炭素原子又はメチル基を表す)を表し；nは0

又は1を表し；*は光学活性中心を表す。)で表される光学活性アミンを使用するラセミ体あるいは部分分割された3-メチルヘプタン酸の光学分割法。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

(産業上の利用分野)

本発明は式(II)



で表わされる3-メチルヘプタン酸(以下、実施例以外はMHAと略記する)の光学分割法に関する。

MHAの酸クロリドは黒住ら、ケミカルファーマスーティカル、ブルティン(Chem. Pharm. Bull.) 23, 2359(1985)等で高い生理活性で知られるプロスタグランジンのω鎖原料として、又光学活性なMHAのエチルエステルは、リサーチ、ディスクロージャ(Res. Disc. (UK)), 256, 400(1985)で同様にω鎖原

料として用いられておりMHAは医薬品の合成中間体として有用な化合物である。

(従来の技術)

光学活性なMHA製造の従来技術としては、

(1) ラセミ体のMHAをキニーネでジアステレオマー光学分割する方法(レーベン(Lewen)らジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.) 95, 1 (1932))、

(2) (+)-ブレゴン誘導体をアルコール部に含むクロトン酸エステルに対し-75℃で

$n\text{-BuCu}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ($\text{CuI}+n\text{-BuLi}+\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2/\text{Et}_2\text{O}$ —

の反応により合成する。)を付加させる不斉マイケル反応(オポルザー(Oppolzer)ら、ヘルベチカ・ケミカ・アクタ(Helv. Chem. Acta) 64, 2808 (1981))による方法等が知られている。

(発明が解決しようとする課題)

しかし、上記の方法は天然物由来の高価な不斉源を利用しており、又その毒性の点(方法(1))や、不斉源を数工程反応させてから用い

す。)で示される光学活性アミン類が有効な光学分割剤となりうることを見出した。これらアミン類(1)は光学分割後の回収の際に分解あるいはラセミ化することもなく、しかも回収操作が容易である。

また、天然産の例えばキニーネなどのアルカロイド等を光学分割剤とする場合と異なって、(+)体、(-)体のどちらでも入手可能なため、(+)体または(-)体のMHAのどちらを必要とするかによって任意に選択できる利点がある。例えば1-フェニルエチルアミンは、(+)体、(-)体とも安価な工業薬品であり、工業的な製法への利用に適している。

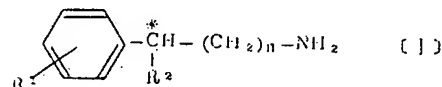
本発明はラセミ体あるいは部分分割されたMHAと上記の光学活性アミン類を適当な溶媒中で混合することにより2種のジアステレオマー塩の混合物とし、使用した溶媒に対する溶解度差を利用してそれらを分離することを第一の特徴とする。

本発明の内容についてさらに具体的に説明

る点(方法(2))や、沸点温度(方法(1))や反応温度(方法(2))が極低温を要する点等工業的な製造法としては問題が多い。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、ラセミ体のMHAを光学分割する方法を検討したところ、式(1)



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子若しくはメチル基を表わし；又は R^1 は2箇の基になって R^1 が結合しているベンゼン環中の互いに隣接した2箇の炭素原子と結合してベンゼン環を形成し；

R^2 は低級アルキル基、ヒドロキシメチル基、又は $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^3$ 基(R^3 は水素原子、炭素原子又はメチル基を示す)を表わし； n は0又は1を表わし；*は光学活性中心を表わ

す。

本発明の式(1)により表わされる光学分割剤の例としては1-フェニルエチルアミン、1-フェニルプロピルアミン、1-フェニル-2-メチルエチルアミン、2-フェニル-3-メチルブチルアミン、1,2-ジフェニルエチルアミン、1-(α -ナフチル)エチルアミン、2-フェニル-2-アミノエタノール、1-(p -プロモフェニル)エチルアミンなどのアミン類をかなり一般的に使用できるが、分割効率、価格、入手の容易さ、分子量等を総合的に判断すると1-フェニルプロピルアミンや1-フェニルエチルアミンが好ましい。光学分割剤の使用量は等モル量で十分である。それ以上に用いても光学分割の効率は特に向上せず経済的ではない。また、それ以下の使用量では収量が低下する。

使用する溶媒は、目的のジアステレオマー塩を析出させるものであれば特に制限はない。すなわち、ヘキサン、ペンタン等の非極性溶媒

が好適に使用できるほかアルコール類（メタノール、エタノール、イソプロパノール等）、ジエチルエーテル、THF（テトラヒドロフラン）、水のような極性溶媒中でも、またこれらの混合溶媒中でも光学分割を行なうことができる。溶媒量についても特に制限はないが、操作性を考えるとMHAに対して1～100重量倍の範囲特に2～20重量倍の範囲が好ましい。

光学分割時の温度については光学分割剤や溶媒の種類、溶媒の使用量により最適値が異なるため適宜設定すればよいが、 -10°C ～ 80°C の範囲内で行なうのが適当である。

後処理も常法通りでよく、もはや析出するジアステレオマー塩の結晶量が増加しなくなった段階で結晶を濾取、洗浄し、その結晶を当量以上の無機酸（塩酸、硫酸等）水溶液に溶解して塩を分解する。次いで酢酸エチル等のエステル系溶媒、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒、あるいは、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素溶

媒等を用いて抽出することにより、光学活性なMHAを取得する。

また、濾液側を溶媒留去の後、水に溶解（この処理は光学分割時の溶媒が水を含む場合には不要であることもある。）。酸性化、抽出の処理を行なうことによって結晶側とは符号が反対の光学活性なMHAを得ることができる。

このジアステレオマー塩を酸性化し遊離したMHAを得る操作の際、酸性化した水層からは光学活性なアミン類を回収できる。

即ち、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等でアルカリ性にシタ後、有機溶媒で抽出すれば良い。

〔実施例〕

以下、実施例によって、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって、限定されるものではない。

実施例1. 1-フェニルプロピルアミンを用いる光学分割

ヘキサン4mlにラセミ体の3-メチルヘプタ

ノール、濾液を濃縮し2.10gの黄褐色油状物を得た。

実施例2. 1-フェニルエチルアミンを用いる光学分割

ヘキサン5.6mlにラセミ体の3-メチルヘプタン酸（MHA）1.44gおよび（-）-1-フェニルエチルアミン1.21gを加え、 45°C で溶解した後、 15°C まで4時間かけて冷却攪拌し、シャーベット状に固めた。この液を加熱しさらさらのスラリー状態になるまで溶かした後、攪拌しながら再び 0°C までゆっくり冷却し品析させた。

透過し、氷水冷のヘキサン0.5mlで2回洗った。得られた結晶を乾燥し無色結晶1.60gを得た。得率121%。この結晶の一部をとり、10%塩酸とジエチルエーテルで分液してMHAを回収し光学純度を求めたところ、 $[\alpha]_D^{25} = -2.19^{\circ}$ （ $c = 1$ 、アセトン）で35%eeであった。

この結晶をヘキサンでさらに6回再結晶し、

ン酸（MHA）1.44gおよび（+）-1-フェニルプロピルアミン1.35gを加え、 15°C で1時間攪拌し、シャーベット状に固めた。この液を加熱しさらさらのスラリー状態になるまで溶かした後、攪拌しながら再び 5°C までゆっくり冷却し品析させた。

透過し、氷水冷のヘキサン0.5mlで2回洗った。得られた結晶を乾燥し無色結晶0.74gを得た。得率53%。この結晶の一部をとり、10%塩酸とジエチルエーテルで分液してMHAを回収し光学純度を求めたところ、 $[\alpha]_D^{25} = +4.39^{\circ}$ （ $c = 1$ 、アセトン）で71%eeであった。

この結晶をヘキサンでさらに4回再結晶して98%ee以上のMHAを得た。

光学純度は、比旋光度（100%eeの時、 $[\alpha]_D^{25} +$ あるいは -6.27° （ $c = 1$ 、アセトン））および/あるいはS-（-）-1-（ α -ナフチル）エチルアミンのアミドに誘導し、順相HPLCで両ジアステレオマーの比を求めて決めた。

99% ee以上ののMHAを得た。

実施例3. 1-フェニルエチルアミンを用いる
光学分割

ヘキサン 300mlにラセミ体の3-メチルヘブタン酸(MHA) 75.0gおよび(+)-1-フェニルエチルアミン 63.4gを加え、加熱して溶解した後、15℃まで4時間かけて冷却攪拌し、シャーベット状に固めた。この液を加熱しさらさらのスラリー状態になるまで溶かした後、攪拌しながら再び10℃までゆっくり冷却し晶析させた。

濾過し、氷水冷のヘキサン10 mlで2回洗った。得られた結晶を乾燥し無色結晶 83.7gを得た。得率 121%。この濾液を濃縮して得られた結晶 44.9g(得率65%)の一部をとり、10%塩酸とジエチルエーテルで分液してMHAを回収し光学純度を求めたところ、 $[\alpha]_D^{25} - 3.78^\circ$ (c = 1, アセトン)で 80 % eeであった。

ヘキサン IPE (v/v, 1/1) 4mlで1回洗った。得られた結晶を乾燥し無色結晶 1.22gを得た。得率 163 %。この結晶の一部をとり、10%塩酸とジエチルエーテルで分液してMHAを回収し光学純度を求めたところ、 $[\alpha]_D^{25} + 1.66^\circ$ (c = 1, アセトン)で 28 % eeであった。

実施例5. 2-フェニル-3-メチルブチルアミンを用いる光学分割

ヘキサン 12mlにラセミ体の3-メチルヘブタン酸(MHA) 1.44gおよび(+)-2-フェニル-3-メチルブチルアミン 1.63gを加え、45℃で溶解した後、25℃から5℃まで4時間かけて冷却攪拌し、シャーベット状に固めた。この液を25℃にしさらさらのスラリー状態になるまで溶かした後、攪拌しながら再び5℃までゆっくり冷却し晶析させた。

濾過し、氷水冷のヘキサン 1 mlで2回洗った。得られた結晶を乾燥し無色結晶 0.75gを得た。得率48%。この結晶の一部をとり、10%塩

実施例4. 1-(α -ナフチル)エチルアミンを用いる光学分割

ヘキサン14mlおよびジイソプロピルエーテル(IPE) 4 mlにラセミ体の3-メチルヘブタン酸(MHA) 1.44g および(+)-1-(α -ナフチル)エチルアミン 1.71gを加え、加熱して溶解した後、40℃まで4時間かけて冷却攪拌し、シャーベット状に固めた。この液を加熱し50℃にした後、攪拌しながら再び20℃までゆっくり冷却し晶析させた。

濾過し、ヘキサン 3 mlで2回洗った。得られた結晶を乾燥し無色結晶 2.46gを得た。

この結晶のうち1.50gを取り再結晶した。即ち、IPE 14mlを加え57℃に加熱しさらさらのスラリー状態になるまで溶かした後、40℃まで4時間かけて冷却攪拌し、シャーベット状に固めた。この液を加熱し50℃にした後、攪拌しながら再び20℃までゆっくり冷却し晶析させた。

濾過し、ヘキサン 3 mlで2回、次いでヘキサ

ンとジエチルエーテルで分液してMHAを回収し光学純度を求めたところ、 $[\alpha]_D^{25} + 3.72^\circ$ (c = 1, アセトン)で 59 % eeであった。

実施例6. 2-フェニル-2-アミノエタノールを用いる光学分割

ヘキサン 20ml およびエタノール 4 mlにラセミ体の3-メチルヘブタン酸(MHA) 1.44g およびD-($-$)-2-フェニル-2-アミノエタノール 1.37gを加え、45℃で溶解した後、25℃まで3時間かけて冷却攪拌し、シャーベット状に固めた。この液を35℃にしさらさらのスラリー状態になるまで溶かした後、攪拌しながら再び25℃までゆっくり冷却し晶析させた。

濾過し、ヘキサン-エタノール (v/v, 12/1) 1.5 mlで2回洗った。得られた結晶を乾燥し無色結晶 1.10gを得た。得率 60 %。この結晶の一部をとり、10%塩酸とジエチルエーテルで分液してMHAを回収し光学純度を求めたところ、

ろ、 $[\alpha]_D^{25} + 0.79^\circ$ ($c=1$, アセトン) で
12.8 % eeであった。

実施例 7. 1-(p-プロモフェニル)エチル

アミンを用いる光学分割

ヘキサン 15ml にラセミ体の3-メチルヘプ
タン酸 (MHA) 0.72g および (-)-1-(
p-プロモフェニル)エチルアミン 1.00g
を加え、45℃で溶解した後、35℃から15℃まで
3時間かけて冷却攪拌し、シャーベット状に固
めた。この液を25℃にしさらさらのスラリー状
態になるまで溶かした後、攪拌しながら再び
5℃までゆっくり冷却し品析させた。

濾過し、氷水冷のヘキサン 1.5mlで2回洗っ
た。得られた結晶を乾燥し無色結晶 0.88gを得
た。得率100%。この結晶の一部をとり、10%
塩酸とジエチルエーテルで分液してMHAを回
収し光学純度を求めたところ、 $[\alpha]_D^{25} + 2.40$
($c=1$, アセトン) で 29 % eeであった。